

AN 1961:131410 HCAPLUS

DN 55:131410

OREF 55:24807i,24808a-f

TI Analogs of reserpine

IN Velluz, L.; Muller, G.; Allais, A.

PA Laboratoires francais de chimiotherapie

DT Patent

LA Unavailable

FAN.CNT 1

PI FR---1238756

19601202 FR

&lt;--

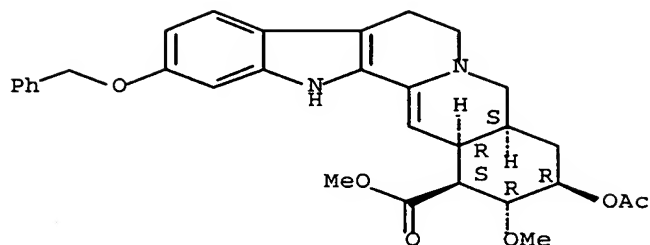
AB Deserpidines substituted in the 10-, 11-, and 12-positions were prepared starting from appropriately substituted tryptamines. 1 $\beta$ - Carboxymethyl-2 $\beta$  -methoxycarbonyl-3 $\alpha$ -methoxy-4 $\beta$ -acetoxo- 6 $\beta$ -formylcyclohexane (I), [ $\alpha$ ]20D 42.5° (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N), was converted to its Me ester (II) by CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. 6-Butoxytryptamine picrate was converted to the free base (III). II from 3.6 g. I, in 20 cc. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, was added to 2 g. III to give the Schiff base which after 1 hr. was treated directly with 1 g. KBH<sub>4</sub> in 20 cc. MeOH, and refluxed 1 hr. to give 2.69 g. 11-butoxy-18 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methoxy-16 $\beta$ -methoxycarbonyl-3- oxo-2,3-seco-20 $\alpha$ -yohimban (IV), m. 212°, [ $\alpha$ ]20D 30° (c 0.2, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N). IV (2.69 g.) in 3 cc. C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N and 3 cc. Ac<sub>2</sub>O gave 2.35 g. of the 18 $\beta$ -acetoxo derivative (V), m. 159°, [ $\alpha$ ]20D -19° (c 0.5, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N). V (4.9 g.) refluxed 2 hrs. in 13 cc. POCl<sub>3</sub> gave the quaternary base 18 $\beta$ -acetoxo-11-butoxy-17 $\alpha$ - methoxy-16 $\beta$ -methoxycarbonyl- $\Delta$ 3-20 $\alpha$ -yohimbene (VI). VI (150 mg.) was reduced directly in aqueous MeOH with KBH<sub>4</sub> to 50 mg. 18 $\beta$ -acetoxo-11-butoxy-17 $\alpha$ -methoxy-16 $\beta$ -methoxycarbonyl- 3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -yohimban (VII), m. 128°, [ $\alpha$ ]20D -58° (c 0.5, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N); infrared spectrum confirmed the 3 $\alpha$  configuration. VI (2 g.) in 20 cc. Me<sub>2</sub>CO was treated with 20 cc. 6.5% HClO<sub>4</sub> and 0.2 cc. saturated FeCl<sub>5</sub> solution, followed by 4 g. Zn dust, to give 500 mg. 18 $\beta$ -acetoxo-11-butoxy-17 $\alpha$ -methoxy-16 $\beta$ -methoxycarbonyl- 3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -yohimban (VIII), m. 217°, [ $\alpha$ ]20D -111° (c 0.25, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N). VIII (1.7 g.) was refluxed 4 hrs. in 50 cc. MeOH with 850 mg. KBH<sub>4</sub> to give 1.9 g. 11-butoxy-18 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ - methoxy-16 $\beta$ -methoxycarbonyl-3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -yohimban (IX), which was heated 19 hrs. at 75° with 3.8 g. 3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride in 17 cc. C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N to give a product crystallized as the HNO<sub>3</sub> salt (730 mg.). The salt yielded 460 mg. 11-butoxydeserpidine (X), m. 206°, [ $\alpha$ ]20D -96° (c 0.25, CHCl<sub>3</sub>). An unstable form of X m. 162° and resolidified. Analogs of X were similarly prepared, starting from other tryptamines, via the corresponding intermediates: (substituent of final deserpidine, phys. consts. of compds. corresponding to III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X given) (rotations in C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, c 0.25-.50 unless specified): 11-iso-PrO, m. 140° (acetate),- (amorphous), m. 110° ([ $\alpha$ ]20D - 15°), m. 190-200° (perchlorate), m. 260° ([ $\alpha$ ]20D -90°), m. 205° ([ $\alpha$ ]20D -115°), m. 150° ([ $\alpha$ ]20D -96°), m. 270° [[ $\alpha$ ]20D -125° (CHCl<sub>3</sub>)]; 10-BuO, m. 212° (decomposition) (picrate), m. 158° ([ $\alpha$ ]20D 44°), -(amorphous),- (amorphous perchlorate), m. 142° ([ $\alpha$ ]20D -58°), m. 278° ([ $\alpha$ ]20D -115°), m. about 165°, m. 210° ([ $\alpha$ ]20D -132° (CHCl<sub>3</sub>)]; 12-BuO, m. 94.5° [acetate m. 138° (decomposition)], m. 175-80° ([ $\alpha$ ]20D 28°), m. 150° ([ $\alpha$ ]20D -18°), m. 245°, m. 190° ([ $\alpha$ ]20D - 157°), m. 260° ([ $\alpha$ ]20D - 126°), m. 240°, m. 209° [[ $\alpha$ ]20D - 120° (CHCl<sub>3</sub>)]; 11-PhCH<sub>2</sub>O, m. 250° (picrate), m. 224° ([ $\alpha$ ]20D 22°), m. 175° ([ $\alpha$ ]20D -15°), m. 187° ([ $\alpha$ ]20D 35°), m. 180° ([ $\alpha$ ]20D -82°), m. 246° ([ $\alpha$ ]20D -102°), m. 185° ([ $\alpha$ ]20D -94°), m. 170° [[ $\alpha$ ]20D -100° (CHCl<sub>3</sub>)]. The products had sedative and hypotensive properties modified relative to reserpine.

L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN

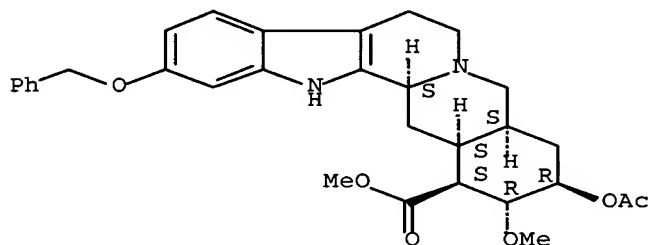
IN 20 $\alpha$ -Yohimb-3(14)-ene-16 $\beta$ -carboxylic acid, 11-(benzyloxy)-18 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methoxy-, methyl ester, acetate (6Cl)

MF C31 H34 N2 O6

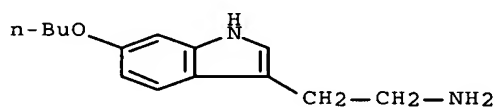
Absolute stereochemistry.



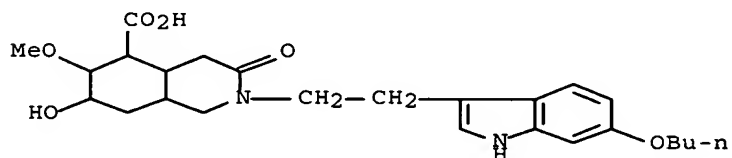
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN 20 $\alpha$ -Yohimban-16 $\beta$ -carboxylic acid, 11-(benzyloxy)-18 $\beta$ -  
 hydroxy-17 $\alpha$ -methoxy-, methyl ester, acetate (6Cl)  
 MF C31 H36 N2 O6  
 Absolute stereochemistry.



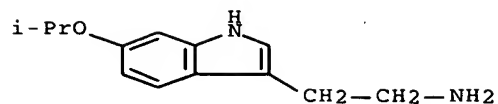
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN 1H-Indole-3-ethanamine, 6-butoxy- (9Cl)  
 MF C14 H20 N2 O



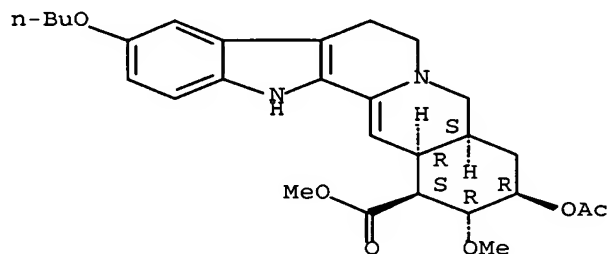
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN 5-Isoquinolinecarboxylic acid, 2-[2-(6-butoxyindol-3-yl)ethyl]decahydro-7-  
 hydroxy-6-methoxy-3-oxo- (7Cl)  
 MF C25 H34 N2 O6



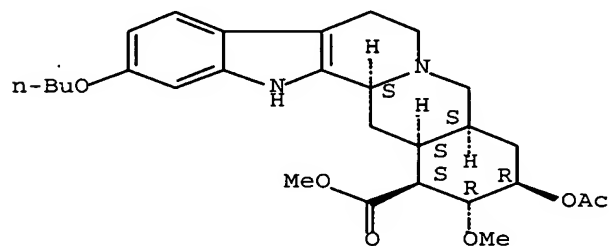
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN Indole, 3-(2-aminoethyl)-6-isopropoxy- (6Cl)  
 MF C13 H18 N2 O



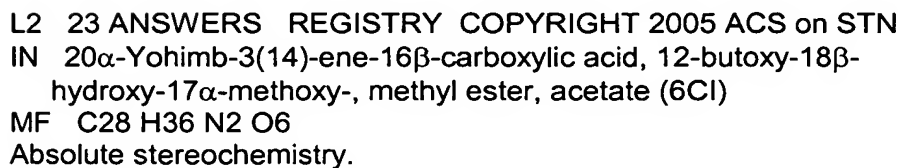
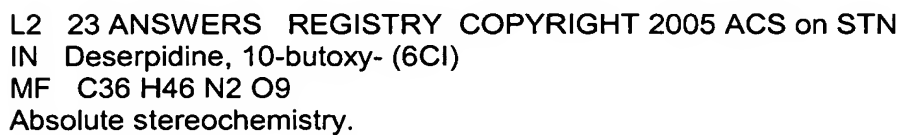
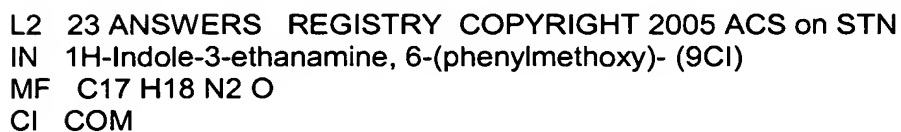
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN 20 $\alpha$ -Yohimb-3(14)-ene-16 $\beta$ -carboxylic acid, 10-butoxy-18 $\beta$ -  
 hydroxy-17 $\alpha$ -methoxy-, methyl ester, acetate (6CI)  
 MF C28 H36 N2 O6  
 Absolute stereochemistry.

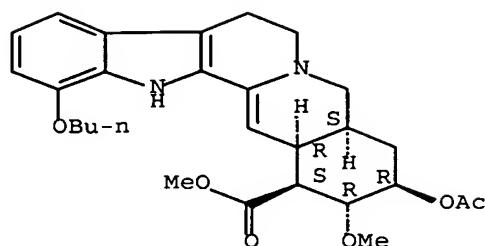


L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN 3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -Yohimban-16 $\beta$ -carboxylic acid, 11-butoxy-18 $\beta$ -  
 hydroxy-17 $\alpha$ -methoxy-, methyl ester, acetate (6CI)  
 MF C28 H38 N2 O6  
 Absolute stereochemistry.

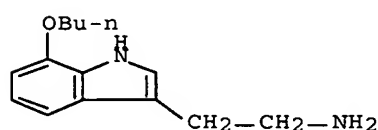


L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN Deserpidine, 11-(benzyloxy)- (6CI, 7CI)  
 MF C39 H44 N2 O9  
 Absolute stereochemistry.

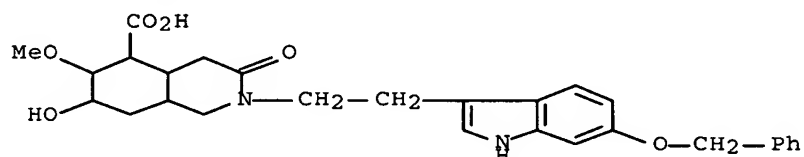




L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN Indole, 3-(2-aminoethyl)-7-butoxy- (6Cl)  
 MF C14 H20 N2 O



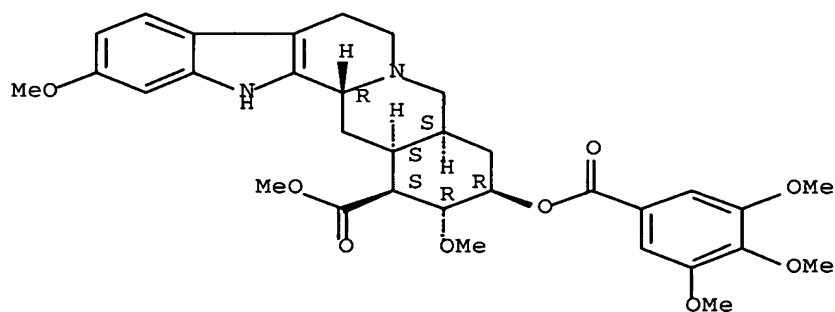
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN 5-Isoquinolinecarboxylic acid, 2-[2-[6-(benzyloxy)indol-3-yl]ethyl]decahydro-7-hydroxy-6-methoxy-3-oxo- (7Cl)  
 MF C28 H32 N2 O6



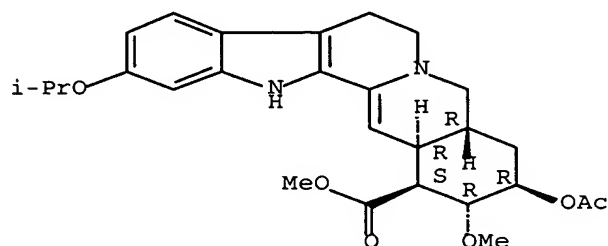
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN Yohimban-16-carboxylic acid, 11,17-dimethoxy-18-[(3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy]-, methyl ester, (3β,16β,17α,18.beta.,20α)- (9Cl)  
 ADDITIONAL NAMES NOT AVAILABLE IN THIS FORMAT  
 MF C33 H40 N2 O9

CI COM

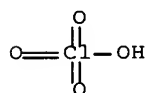
Absolute stereochemistry. Rotation (-).



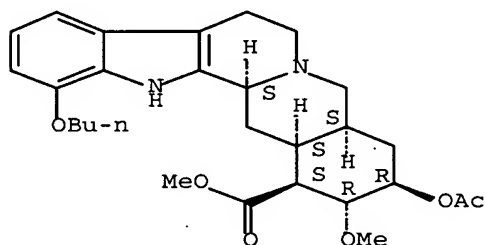
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN Yohimban-16-carboxylic acid, 18-(acetyloxy)-3,14-didehydro-17-methoxy-11-(1-methylethoxy)-, (16 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,18 $\beta$ )-, monoperchlorate (9Cl)  
 MF C27 H34 N2 O6 . Cl H O4  
 CM 1  
 Absolute stereochemistry.



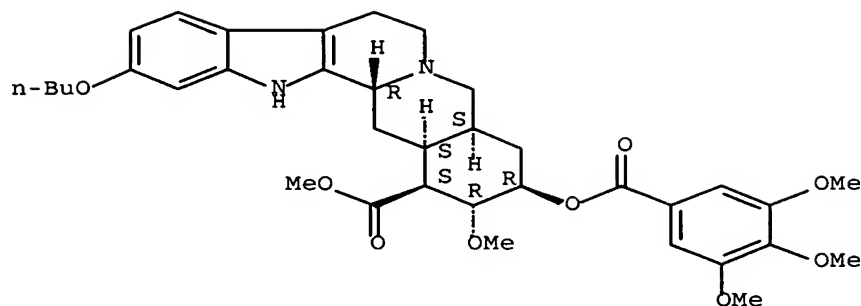
CM 2



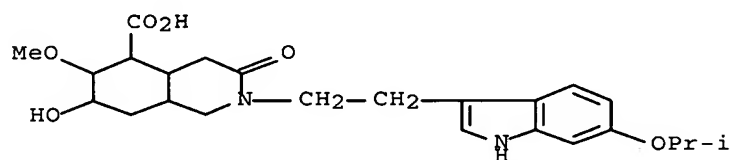
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN 3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -Yohimban-16 $\beta$ -carboxylic acid, 12-butoxy-18 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methoxy-, methyl ester, acetate (6Cl)  
 MF C28 H38 N2 O6  
 Absolute stereochemistry.



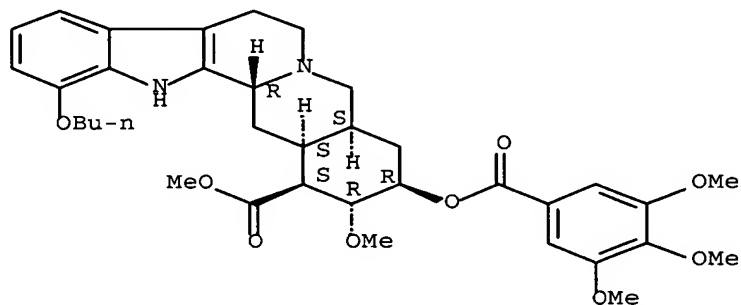
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN Deserpidine, 11-butoxy- (6Cl, 7Cl)  
 MF C36 H46 N2 O9  
 Absolute stereochemistry.



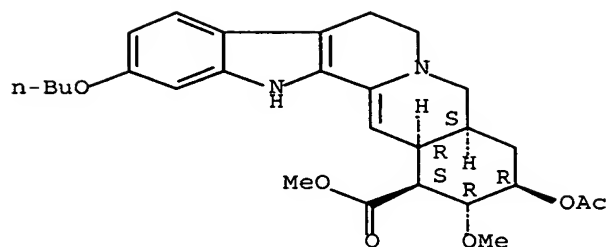
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN 5-Isoquinolinecarboxylic acid, decahydro-7-hydroxy-2-[2-(6-isopropoxyindol-3-yl)ethyl]-6-methoxy-3-oxo- (7CI)  
 MF C24 H32 N2 O6



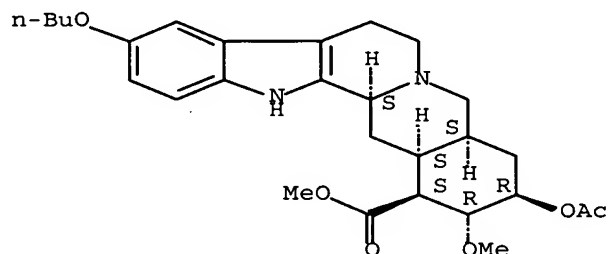
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN Deserpidine, 12-butoxy- (6CI)  
 MF C36 H46 N2 O9  
 Absolute stereochemistry.



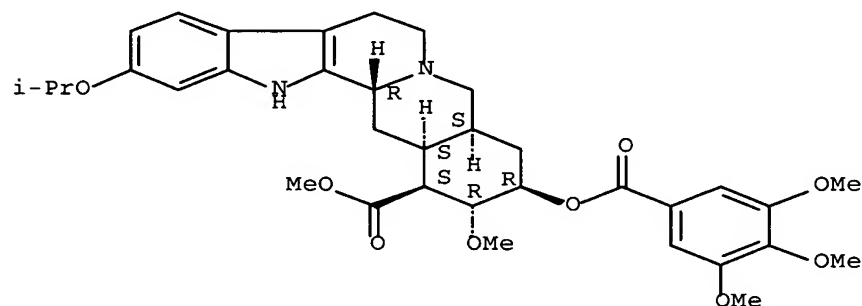
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN 20α-Yohimb-3(14)-ene-16β-carboxylic acid, 11-butoxy-18β-hydroxy-17α-methoxy-, methyl ester, acetate (6CI)  
 MF C28 H36 N2 O6  
 Absolute stereochemistry.



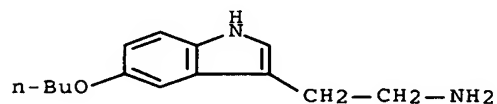
L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN 3α,20α-Yohimban-16β-carboxylic acid, 10-butoxy-18β-  
 hydroxy-17α-methoxy-, methyl ester, acetate (6Cl)  
 MF C28 H38 N2 O6  
 Absolute stereochemistry.



L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN Deserpidine, 11-isopropoxy- (6Cl, 7Cl)  
 MF C35 H44 N2 O9  
 Absolute stereochemistry.



L2 23 ANSWERS REGISTRY COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 IN 1H-Indole-3-ethanamine, 5-butoxy- (9Cl)  
 MF C14 H20 N2 O  
 CI COM





ALL ANSWERS HAVE BEEN SCANNED



**Procédé de préparation de nouveaux analogues de la réserpine.** (Invention: L. VEL-LUZ, G. MULLER et A. ALLAIS.)

Société : LES LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIOTHÉRAPIE résidant en France (Seine).

**Demandé le 2 décembre 1958, à 14<sup>h</sup> 20<sup>m</sup>, à Paris.**

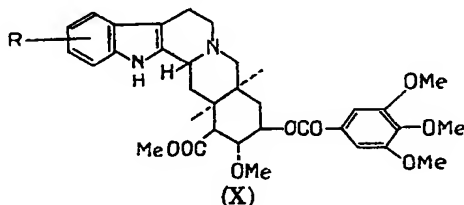
Délivré le 11 juillet 1960.

(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)

Dans sa demande de brevet français du 2 août 1957 intitulée : « Procédé de préparation d'un dérivé du yohimbane », la Société demanderesse a décrit la préparation d'un analogue méthoxylé de la réserpine provenant de la substitution de ce radical en position 12 du noyau A de la déséripidine.

On vient de constater à présent, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que le procédé de préparation de ce dérivé méthoxylé de la déséripidine pouvait également servir à la préparation d'analogues supérieurs alcoxylés ou aralcoxylés en des positions différentes du noyau A de la déséripidine.

Il a été ainsi possible de préparer des déséripidines de formule générale X :



où R représente un groupe alcoxyle ayant au moins 3 atomes de carbone ou un groupe aralcoxyle et, en particulier :

- 1° La 11-isopropoxy déséripidine;
- 2° La 10-n-butoxy déséripidine;
- 3° La 11-n-butoxy-déséripidine;
- 4° La 12-n-butoxy déséripidine;
- 5° La 11-benzyloxy-déséripidine.

Les composés ci-dessus présentent des propriétés pharmacodynamiques modifiées par rapport à la réserpine aussi bien quant à leur pouvoir sédatif qu'hypotenseur.

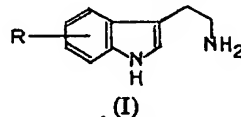
Il est bien entendu que la présente invention

0-41474

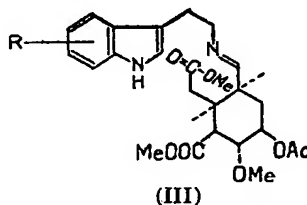
concerne les nouveaux corps décrits en tant que produits industriels nouveaux, sauf lorsqu'ils sont utilisés comme composition pharmaceutique ou remède.

Le procédé objet de l'invention consiste essentiellement à effectuer la suite d'opérations ci-après :

1° On condense une tryptamine de formule I :



où R représente un groupe alcoxyle ayant au moins 3 atomes de carbone ou un groupe aralcoxyle, avec l'ester méthylique du 1β-carboxyméthyl 2β-méthoxycarbonyl 3α-méthoxy 4β-acétoxy 6β-formyl cyclohexane II dextrogyre (pyridine), obtenu selon la demande additionnelle de brevet français du 21 juin 1957, intitulée : « Procédé pour la préparation d'un aldéhyde substitué », et obtient un ester méthylique d'un acide 18β-acétoxy 17α-méthoxy 16β-méthoxycarbonyl 2-3, 3-4 disécoΔ<sup>4(21)</sup> 20α-yohimbène 3-oïque de formule III :

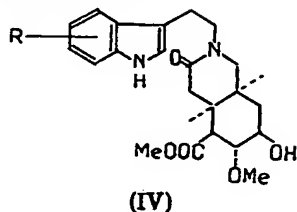


R gardant ici, et dans ce qui suit, la signification précitée;

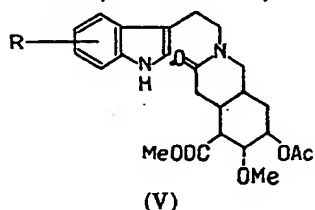
2° On réduit au moyen d'un borohydrure alcalin la double liaison de la base Schiff, III, et par cyclisation consécutive accompagnée de saponification partielle, obtient un 18β-hydroxy 17α-mé-

**Prix du fascicule : 1 NF**

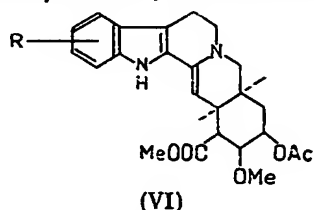
thoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3-oxo 2,3-séco 20 $\alpha$ -yohimbane de formule IV :



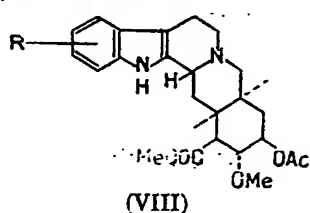
qu'on transforme par réacétylation en un 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3-oxo 2,3-séco 20 $\alpha$ -yohimbane, de formule V;



3° Par cyclisation du composé acétylé V au moyen d'oxychlorure de phosphore, on obtient un 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3 $\beta$ -20 $\alpha$ -yohimbène, de formule VI :



4° On réduit le yohimbène cyclisé VI en un 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3 $\beta$ -20 $\alpha$ -yohimbane, de formule VIII :

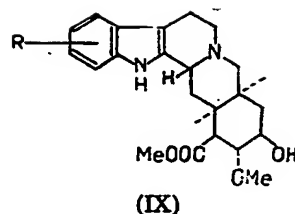


qu'on sépare grâce à la différence de solubilité de son isomère 3 $\alpha$ , le composé VII;

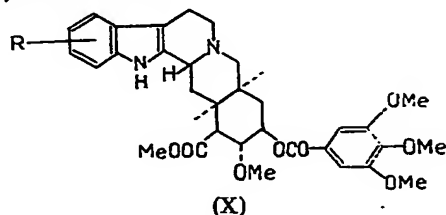
5° Par saponification partielle de l'isomère 3 $\beta$ , le composé VIII, on obtient un 18 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3 $\beta$ , 20 $\alpha$ -yohimbane, de formule IX :

(Voir formule IX, colonne ci-contre)

6° On estérifie par un dérivé fonctionnel de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque le composé saponifié IX et obtient l'analogue cherché de la résérpine, de formule X :



nifié IX et obtient l'analogue cherché de la résérpine, de formule X :



Dans le cadre de cette définition générale du procédé les différents stades constituant l'invention peuvent être exécutés avantageusement de la manière suivante :

1° On effectue la condensation de la tryptamine I avec l'aldéhyde monocyclique II en solvant neutre, tel que le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofuran;

2° Les yohimbènes cyclisés VI sont réduits par le zinc en milieu acétique, on encore isolés avant réduction sous forme d'un sel quaternaire de l'acide perchlorique — ce qui fait migrer la double liaison 3(14) en 3(4) — et réduits ensuite par le zinc en milieu perchlorique;

3° On saponifie sélectivement les 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3 $\beta$ , 20 $\alpha$ -yohimbanes en milieu réducteur;

4° On estérifie les composés saponifiés IX par le chlorure de l'acide 3,4,5-triméthoxy benzoïque ou encore par son anhydride et opère, dans ce dernier cas, en présence d'une base pyridinique et de triéthylamine.

Les composés de départ sont préparés comme suit :

A. Les tryptamines I. — Les tryptamines sont obtenues selon les procédés usuels de préparation de composés de cette famille telle que la voie qui passe par les dérivés de l'indole et de la gramine, ou celle qui passe par les dérivés de la  $\beta$ -carboline et de l'acide tryptamine 2-carboxylique, et qui ont été décrites par la Société demanderesse dans ses demandes de brevets français du 18 avril 1958 et du 29 juillet 1957 intitulées respectivement : « Procédé de préparation d'un dérivé de la tryptamine » et « Nouvelle base indolique substituée et son procédé de préparation », sans que leur procédé de préparation fasse l'objet de la présente invention.

**B. L'aldéhyde monocyclique II.** — Ce composé est obtenu par estérification au diazométhane de l'acide correspondant  $[\alpha]_D^{20} = +42,5^\circ$  (pyridine) préparé au départ de l'ester méthylé de l'acide 3 $\beta$ -acétoxy 2 $\alpha$ -méthoxy 7-oxo 1,2,3,4,4aa, 7,8,8aa-octahydronaphtalène-1 $\beta$ -carboxylique que l'on transforme en ozonide et décompose par l'eau selon la demande de brevet français du 10 janvier 1957 intitulée : « Procédé pour la préparation d'un aldéhyde substitué ».

L'exemple non limitatif ci-après permettra de mieux comprendre l'invention.

Les points de fusion sont des points de fusion instantanée déterminés sur bloc de Maquenne, à moins d'une spécification expresse.

**Préparation de la 11-n-butoxy déserpidine lévogyre** ( $X : R = n-C_4H_9$  en position 11).

a. **Ester méthylé de l'acide 18 $\beta$ -acétoxy 11-n-butoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 2,3,3,4-diséco $\Delta^4(21)$  20 $\alpha$ -yohimbène 3-oïque** (III :  $R = n-C_4H_9$  en position 11).

1° **Décomposition du picrate de l'amine.** — On met en suspension dans le chlorure de méthylène 15 g de picrate de la 6-n-butoxy tryptamine, ajoute une solution de lithine aqueuse à 10 % et agite jusqu'à dissolution complète. On décante, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche les phases organiques réunies sur potasse, distille à sec et recueille une résine brune qui pèse 7,3 g.

2° **Estérification de l'acide.** — 3,6 g de 1 $\beta$ -carboxyméthyl 2 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3 $\alpha$ -méthoxy 4 $\beta$ -acétoxy 6 $\beta$ -formyl cyclohexane dextrogyre (pyridine), obtenu selon la demande additionnelle de brevet français du 21 juin 1957 intitulée : « Procédé pour la préparation d'un aldéhyde substitué » sont méthylés au diazométhane dans le chlorure de méthylène à 0 °C. On concentre sous vide à 20 cm<sup>3</sup>.

3° **Condensation.** — A 2 g d'amine I ( $R = n-C_4H_9$  en position 6) préparée selon 1° on ajoute l'ester méthylé obtenu selon 2° et abandonne le mélange réactionnel pendant une heure à la température ambiante. La solution brune résultante du composé III est utilisée telle quelle pour la suite de la synthèse.

b. **11-n-Butoxy 18 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3-oxo 2,3-séco 20 $\alpha$ -yohimbane dextrogyre** (IV :  $R = n-C_4H_9$  en position 11).

On ajoute à la base de Schiff III à partir de 2 g d'amine I, 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1 g de borohydrure de potassium. On agite à la température ambiante pendant un quart d'heure, puis chauffe au reflux pendant une heure. On verse dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène, acidifie les extraits par l'acide chlorhydrique à pH 1, lave

à l'eau, au bicarbonate de sodium, à l'eau salée et à l'eau pure, filtre et distille à sec. Le résidu au contact du mélange acétate d'éthyle-éther (4 : 6), cristallise. On essore 2,69 g (soit 67 %) de cristaux incolores du composé IV,  $F = 212^\circ C$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$  ( $c = 0,2$  %, pyridine), solubles en acétone et chloroforme, insolubles dans l'eau et l'éther. Le produit n'est pas décrit dans la littérature.

Analyse :  $C_{26}H_{36}O_6N_2 = 472,56$ .

Calculé : C %, 66,08; H %, 7,68; N %, 5,93.

Trouvé : C %, 66,3; H %, 7,6; N %, 6,1.

Le spectre infrarouge confirme la structure donnée.

c. **18 $\beta$ -Acétoxy 11-n-butoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3-oxo 2,3-séco 20 $\alpha$ -yohimbane lévogyre** (V :  $R = n-C_4H_9$  en position 11).

2,69 g de composé IV dans 3 cm<sup>3</sup> de pyridine et 3 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique sont chauffés jusqu'à dissolution, puis abandonnés à la température ambiante pendant 16 heures. On distille à sec sous vide, reprend le résidu par l'acétate d'éthyle, distille de nouveau à sec, reprend le résidu par le même solvant, gratte et ajoute un volume égal d'éther. On essore et obtient 2,35 g (soit 80 %) de composé V qu'on reprend encore une fois dans l'acétate d'éthyle, filtre et, après addition d'éther, essore. Rendement de cristallisation : 80 %. Le nouveau composé,  $F = 159^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$  ( $c = 0,5$  % pyridine) est soluble en acétone et chloroforme et insoluble dans l'eau et l'éther.

Analyse :  $C_{28}H_{38}O_7N_2 = 514,60$ .

Calculé : C %, 65,36; H %, 7,44; O %, 21,76; N %, 5,44.

Trouvé : C %, 65,5; H %, 7,4; O %, 21,4; N %, 5,6.

Le spectre infrarouge confirme la structure donnée.

d. **18 $\beta$ -Acétoxy, 11-n-butoxy, 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl $\Delta^3$  20 $\alpha$ -yohimbène (base quaternaire)** (VI :  $R = n-C_4H_9$  en position 11).

On porte au reflux dans 13 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore, 4,9 g de composé V, maintient le chauffage pendant 2 heures, puis distille à sec sous vide. Le résidu repris dans l'acétate d'éthyle cristallise et l'on essore 5,23 g de base quaternaire VI qu'on utilise sans autre purification pour la réduction au stade suivant de la synthèse. Le composé ainsi obtenu n'est pas décrit dans la littérature.

e. **18 $\beta$ -Acétoxy 11-n-butoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 20  $\alpha$ -yohimbane lévogyre** (VIII :  $R = n-C_4H_9$  en position 11).

150 mg de base quaternaire, VI, sont mis dans 3 cm<sup>3</sup> de méthanol et 0,3 cm<sup>3</sup> d'eau. On glace et ajoute lentement du borohydrure de potassium jus-

qu'à décoloration complète du mélange réactionnel et pH alcalin. On ajoute ensuite 5 cm<sup>3</sup> d'eau, essore un précipité jaunâtre qu'on recrystallise en méthanol aqueux. Rendement : 50 mg de cristaux couleur crème du composé VII, F+128 °C,  $\alpha_D^{20} = -58^\circ$  ( $c=0,5$  %, pyridine), solubles en chloroforme, insolubles en éther et dans l'eau. La structure de ce composé nouveau et en particulier sa configuration 3 $\alpha$  sont confirmées par le spectre infrarouge.

f. 18 $\beta$ -Acétoxy 11-n-butoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -yohimbane lévogyre (VIII : R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, en position 11).

A 2 g de base quaternaire, VI, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'acétone, 20 cm<sup>3</sup> d'acide perchlorique à 6,5 % et 0,2 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure ferrique. Après addition de 4 g de zinc en poudre, on porte au reflux jusqu'à décoloration, soit pendant un quart d'heure environ. On abandonne pendant une demi-heure, essore, dilue le filtrat à l'eau et l'extrait au chlorure de méthylène. Les extraits, lavés à l'eau, à l'ammoniaque et à l'eau, et séchés sur sulfate de magnésium, sont distillés à sec sous vide, et laissent un résidu mousseux de 1,63 g. On l'additionne d'un mélange acétate d'éthyle-éther (4 : 6), distille une partie du mélange des solvants et la cristallisation a lieu spontanément. Par essorage, on recueille 500 mg (soit 30 %) de cristaux du composé VIII qu'on recrystallise pour l'analyse dans le même mélange acétate d'éthyle-éther.

F=217 °C,  $\alpha_D^{20} = -111^\circ$  ( $c=0,25$  %, pyridine). Ce produit, non décrit dans la littérature, est soluble en acétone et chloroforme, insoluble dans l'eau et l'éther.

Analyse : C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>=498,60.

Calculé : C %, 67,44; H %, 7,68; O %, 19,25; N %, 5,62.

Trouvé : C %, 67,3; H %, 7,6; O %, 19,0; N %, 5,6.

Le spectre infrarouge confirme la structure de ce composé et permet l'identification des isomères 3 $\alpha$  et 3 $\beta$ .

g. 11-n-Butoxy 18 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -yohimbane (IX : R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, en position 11).

On introduit 850 mg de borohydrure de potassium dans 50 cm<sup>3</sup> de méthanol contenant 1,7 g de composé VIII et chauffe au reflux pendant 4 heures. On extrait au chlorure de méthylène, lave les extraits à l'eau, sèche et distille à sec pour obtenir 1,9 g de composé IX brut directement utilisable pour l'estérification. Le produit est nouveau.

h. 11-n-Butoxy désépidine lévogyre (X : R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, en position 11).

On ajoute à 1,9 g de composé IX dans 17 cm<sup>3</sup>

de pyridine 3,8 g de chlorure de 3,4,5-triméthoxy benzoyle. Le mélange réactionnel est chauffé en vase clos à 75° pendant 19 heures. Après refroidissement, addition de 17 cm<sup>3</sup> d'eau et abandon à 60° pendant 2 heures, on acidifie avec l'acide sulfurique à pH 1 et extrait au chlorure de méthylène. Les extraits, lavés à l'eau, à l'ammoniaque diluée et à l'eau, sont séchés et distillés ensuite à sec sous vide. Le résidu brun est repris par le méthanol et par addition de quelques gouttes d'acide nitrique dilué.

On fait cristalliser 730 mg d'un nitrate peu soluble du composé X. Repris par l'acétone et additionné de quelques gouttes d'ammoniaque, ce produit fournit une solution jaune. On filtre et précipite par addition d'eau au filtrat, 460 mg de cristaux de 11-n-butoxy désépidine, fondant à 204°. Par recrystallisation dans l'acétone aqueuse, on obtient 395 mg de produit pur, F=206 °C,  $\alpha_D^{20} = -96^\circ$  ( $c=0,25$  %, chloroforme), dont une forme instable fond à 162 °C et recrystallise sur bloc. Le composé, non décrit dans la littérature, est soluble en acétone et chloroforme, insoluble dans l'eau et l'éther.

Analyse : C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>=650,74.

Calculé : C %, 66,41; H %, 7,13; N %, 4,31.

Trouvé : C %, 66,2; H %, 7,0; N %, 4,3.

Le spectre infrarouge est en accord avec la structure indiquée.

En procédant d'une manière analogue à l'exemple précédent, on prépare les composés figurant au tableau ci-après qui résume les constantes des analogues de la réserpine obtenus ainsi que celles des intermédiaires ayant servi à leur préparation.

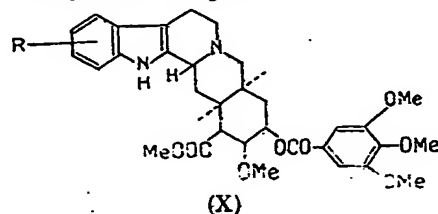
(Voir tableau page suivante)

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux composés particuliers cités ni aux modes de mise en œuvre décrits, donnés uniquement à titre d'exemple, et elle n'est pas limitée non plus à une forme optiquement active des nouveaux produits; elle est également relative aux énantiomorphes et racémates correspondants.

#### RÉSUMÉ

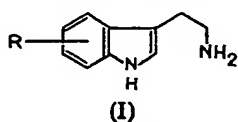
L'invention a pour objet :

A. 1° Un procédé de préparation d'analogues de la réserpine de formule X :

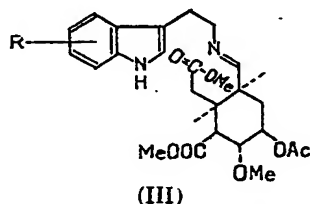


Dérivés	Composé I	Composé IV	Composé V	Composé VI	Composé VII	Composé VIII	Composé IX	Composé X
11-isopropoxy	F acétate = 140°	Amorphe	F = 110° [α] <sub>D</sub> = -15° (c = 0,25 % pyr.)	Perchlorate F = 190—200°	F = 260° [α] <sub>D</sub> = -90° (c = 0,25 %, pyr.)	F = 205° [α] <sub>D</sub> = -115° (c = 0,25 %, pyr.)	F = 150° [α] <sub>D</sub> = -96° (c = 0,25 %, pyr.)	F = 270° [α] <sub>D</sub> = -125° (c = 0,25 %, chloroforme)
10-n-butoxy	F lente picrate = 212° (déc.)	F = 158° [α] <sub>D</sub> = +44° (c = 0,25 % pyr.)	Amorphe	Perchlorate amorphe	F = 142° [α] <sub>D</sub> = -58° (c = 0,25 %, pyr.)	F = 278° [α] <sub>D</sub> = -115° (c = 0,25 %, pyr.)	F vers 165°	F = 210° [α] <sub>D</sub> = -132° (c = 0,25 %, chloroforme)
12-n-butoxy	F = 94,5° F acétate = 138° (déc.)	F = 175°-180° [α] <sub>D</sub> = +28° (c = 0,5 %, pyr.)	F = 150° [α] <sub>D</sub> = -18° (c = 0,5 % pyr.)	F = 245°	F = 190° [α] <sub>D</sub> = -157° (c = 0,5 %, pyr.)	F = 260° [α] <sub>D</sub> = -128° (c = 0,5 %, pyr.)	F = 240°	F = 209° [α] <sub>D</sub> = -120° (c = 0,25 %, chloroforme)
11-benzoyloxy	F picrate = 250°	F = 224° [α] <sub>D</sub> = +22° (c = 0,5 %, pyr.)	F = 175° [α] <sub>D</sub> = -15° (c = 0,5 %, pyr.)	F = 187° [α] <sub>D</sub> = +35° (c = 0,5 %, pyr.)	F = 180° [α] <sub>D</sub> = -82° (c = 0,5 %, pyr.)	F = 246° [α] <sub>D</sub> = -102° (c = 0,5 %, pyr.)	F = 185° [α] <sub>D</sub> = -94° (c = 0,5 %, pyr.)	F = 170° [α] <sub>D</sub> = -100° (c = 0,5 %, chloroforme)

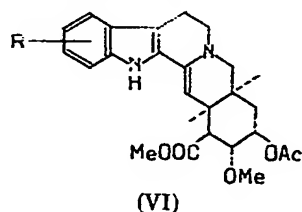
R représentant un groupe alcoyle comportant au moins 3 atomes de carbone ou un groupe aralcoyle, procédé caractérisé en ce que l'on condense la tryptamine correspondante de formule I :



où R a la signification précitée, avec l'ester méthylique du 1 $\beta$ -carboxy-méthyl 2 $\beta$ -méthoxycarbonyl, 3 $\alpha$ -méthoxy 4 $\beta$ -acétoxy 6 $\beta$ -formyl cyclohexane dextrogyre (pyridine), obtient un ester méthylique de l'acide 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl, 2-3, 3-4 diséco $\Delta^{(21)}$  20 $\alpha$ -yohimbène 3-oïque de formule III :



R gardant ici et dans la suite la signification précitée, réduit la double liaison du dérivé de yohimbène obtenu avec cyclisation consécutive et saponification partielle en un 18 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3-oxo 2,3-séco 20 $\alpha$ -yohimbane correspondant qu'on réacétyle et cyclise par l'oxychlorure de phosphore en un 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl $\Delta^{(14)}$  20 $\alpha$ -yohimbène de formule VI :



réduit ce dernier composé, obtient un 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3 $\beta$ -20 $\alpha$ -yohimbane qu'on isole grâce à la différence de solubilité de son isomère 3 $\alpha$ , saponifie partiellement, l'isomère 3 $\beta$  en un 18 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3 $\beta$ ,20 $\alpha$  yohimbane et estérifie celui-ci par un dérivé fonctionnel de l'acide 3,4,5-triméthoxy benzoïque en l'analogue cherché de la réserpine.

2° Un procédé comme ci-dessus caractérisé par les points suivants, pris isolément ou en combinaison :

a. On effectue la condensation de la tryptamine avec l'ester méthylique du 1 $\beta$ -carboxyméthyl 2 $\beta$ -

méthoxycarbonyl 3 $\alpha$ -méthoxy 4 $\beta$ -acétoxy 6 $\beta$ -formyl cyclohexane dextrogyre en solvant neutre;

b. On réduit les esters méthyliques de l'acide 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 2-3, 3-4 diséco $\Delta^{(21)}$  20 $\alpha$ -yohimbène 3-oïque au moyen d'un borohydrure alcalin;

c. On réduit le 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy, 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl $\Delta^{(14)}$  20 $\alpha$ -yohimbène par le zinc en milieu acétique;

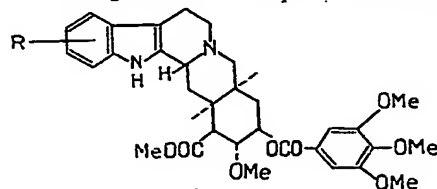
d. On réduit le 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl $\Delta^{(14)}$  20 $\alpha$ -yohimbène par le zinc en milieu perchlorique après transformation préalable des composés insaturés en ammoniums quaternaires par l'acide perchlorique;

e. On saponifie sélectivement les 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -yohimbanes en milieu réducteur;

f. On estérifie les 18 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -yohimbanes par le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle.

B. A titre de produits industriels nouveaux, pour autant qu'ils ne sont pas utilisés comme composition pharmaceutique ou remède :

1° Les analogues de la réserpine, de formule :



R représentant un groupe alcoyle ayant au moins 3 atomes de carbone ou un groupe aralcoyle et plus spécialement :

La 11-isopropoxy déséripidine;

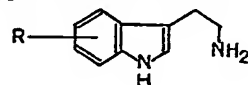
La 10-n-butoxy déséripidine;

La 11-n-butoxy déséripidine;

La 12-n-butoxy déséripidine;

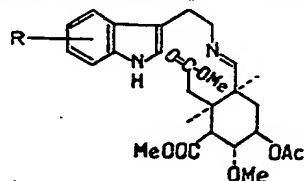
La 11-benzyloxy déséripidine;

2° Les tryptamines de formule :

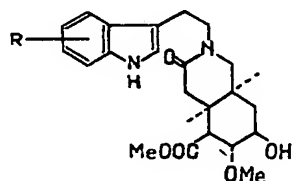


R gardant ici et dans ce qui suit la signification précitée;

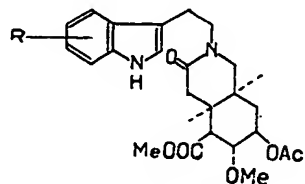
3° Les esters méthyliques de l'acide 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy, 16 $\beta$ -méthoxycarbonyl 2-3,3-4 diséco $\Delta^{(21)}$  20 $\alpha$ -yohimbène 3-oïque, de formule :



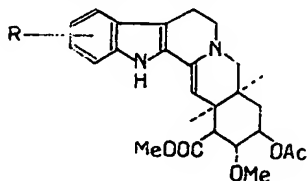
4° Les 18 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxy-carbonyl 3-oxo 2-3 séco 20 $\alpha$ -yohimbanes, de formule :



5° Les 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxy-carbonyl 3-oxo 2-3 séco 20 $\alpha$ -yohimbanes, de formule :

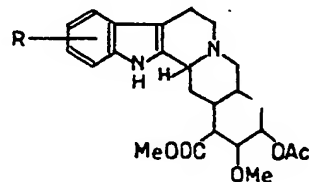


6° Les 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxy-carbonyl  $\Delta^{3(11)}$  20 $\alpha$ -yohimbènes de formule :



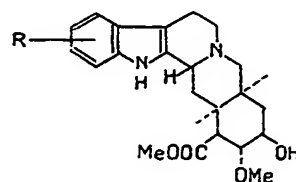
ainsi que leurs sels d'ammoniums quaternaires et plus spécialement les perchlorates;

7° Les 18 $\beta$ -acétoxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxy-carbonyl 3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -yohimbanes de formule :



ainsi que leurs isomères 3 $\alpha$ ;

8° Les 18 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -méthoxy 16 $\beta$ -méthoxy-carbonyl 3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -yohimbanes de formule :



Société : LES LABORATOIRES FRANÇAIS  
DE CHIMIOTHÉRAPIE

Par procuration :  
G. BERLIAWSKI



N° 1.238.756

Société :

Pl. unique

Les Laboratoires Français de Chimiothérapie

